

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 7 - 7 0 1 2 8

(43) 公開日 平成 7 年 (1995) 3 月 1 4 日

(51) Int. Cl. °	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D487/04	141	7019-4C		
A61K 31/505	ABN	9454-4C		
	ABU			
	ABX			
	ACD			

審査請求 未請求 請求項の数 16 F D (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平 6 - 1 8 8 8 9 3

(22) 出願日 平成 6 年 (1994) 7 月 1 9 日

(31) 優先権主張番号 9 3 1 5 0 1 7 . 5

(32) 優先日 1 9 9 3 年 7 月 2 0 日

(33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(71) 出願人 5 9 4 1 3 6 4 0 2

ラボラトワール、グラクソ、ソシエテ、ア
ノニム

LABORATORIES GLAXO
S. A.

フランス国パリ、リュ、ピヌーズ、4 3

(72) 発明者 ベルナール、アンドレ、デュメートル

フランス国レ、ジュリ、アブニュ、デュ、
ケベック、2 5、ゼードアー、ド、クルタ
ブフ、ラボラトワール、グラクソ、ソシエ
テ、アノニム、サントル、ド、ルシエルシ
ュ内

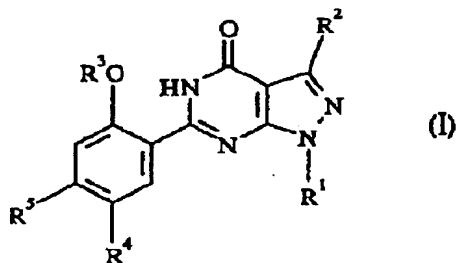
(74) 代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外 2 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピラゾロピリミジノン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 下記式 (I) で表されるピラゾロ〔3, 4-
d〕ピリミジン-4-オン誘導体ならびにそれらの塩、
および溶媒和物。



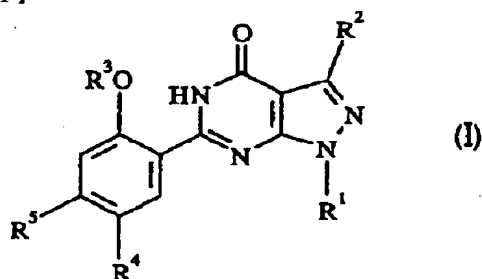
〔式中、R¹ はアリールメチル又は C₁ ~ 。アルキル、
R² はメチル、R³ は C₂ ~ 4 アルキル、R⁴ はニト
ロ、シアノ、C₁ ~ 。アルコキシなど、R⁵ は水素又は
C₁ ~ 。アルキルを表す〕

【効果】 上記化合物は、環状グアノシン 3', 5'-
リン酸塩特異性ホスホジエステラーゼ (c G M P 特異性
P D E) の強力かつ選択的な抑制剤である。従って心臓
血管障害の治療を含むさまざまな治療分野に有用であ

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記式(I)の化合物またはその塩、もしくは溶媒和物(例えば水和物)を、薬学的に許容される希釈剤またはキャリアーとともに含有してなる、安定、不安定および変異(プリンズメタル型)狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、腎不全、アテローム硬化症、血管開通性低下症状、末梢血管障害、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、または腸管運動障害により特徴づけられる疾患の治療に用いられる、医薬組成物。

【化1】



(上記式中、R¹は、アリールメチルまたはC₁₋₄、アルキルを表し、これらは一個以上のフッ素原子で置換されていてもよく、R²は、メチルを表し、R³は、C₁₋₄、アルキルを表し、R⁴は、ニトロ、シアノ、C₁₋₄、アルコキシ、C(=X)NR⁶R⁷、NR⁸R⁹、(CH₂)_n、NR¹⁰C(=Y)R¹¹、またはC₁₋₄、アルキル基またはアリール基で置換されていてもよいチエニル、チアゾリルおよび1, 2, 4-トリアゾリルから選択される複素5員環を表すか、またはR¹が、一個以上のフッ素原子で置換されているアリールメチルまたはC₁₋₄、アルキルである場合には、R⁴は水素を表してもよく、R⁵は、水素またはC₁₋₄、アルキルを表し、R⁶は、水素またはC₁₋₄、アルキルを表し、R⁷は、水素、アミノ、ヒドロキシル、C₁₋₄、アルキル、アリールまたはアリールC₁₋₄、アルキルを表し、R⁸は、水素またはC₁₋₄、アルキルを表し、R⁹は、水素、C₁₋₄、アルキル、SO₂R¹²、CO₂R¹²、C(=NCN)SR¹²またはC(=NCN)NR¹³R¹⁴を表し、R¹⁰は、水素またはC₁₋₄、アルキルを表し、R¹¹は、一個以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄、アルキルを表すか、またはアリール、アリールC₁₋₄、アルキル、チエニル、N¹⁵R¹⁶R¹⁷またはCH₂NR¹⁷R¹⁸を表すか、またはR¹⁹およびR¹⁹が一緒になって-A(CH₂)_m、-を表し、R¹²は、C₁₋₄、アルキル、アリールまたはアリールC₁₋₄、アルキルを表し、R¹³は、水素またはC₁₋₄、アルキルを表し、R¹⁴は、水素、C₁₋₄、アルキル、アリールまたはアリールC₁₋₄、アルキルを表すか、またはR¹³およびR¹⁴がそれらが結合している窒素原子と一緒に

て-A(CH₂)_m、-を表し、R¹⁶は、水素、C₁₋₄、アルキル、アリール、アリールC₁₋₄、アルキル、CO₂R¹²またはCH₂NR¹⁷R¹⁸を表すか、またはR¹³およびR¹⁴がそれらが結合している窒素原子と一緒に、モルホリン環、ピペラジン環またはN-C₁₋₄、アルキルピペラジン環を形成し、R¹⁵は、水素またはC₁₋₄、アルキルを表し、R¹⁶は、水素、C₁₋₄、アルキル、アリール、アリールC₁₋₄、アルキルまたはCOR¹²を表すか、またはR¹³およびR¹⁴がそれらが結合しているが窒素原子と一緒に、モルホリン環、ピペラジン環またはN-C₁₋₄、アルキルピペラジン環を形成し、Aは、CH₂またはC=Oを表し、mは、0または1を表し、nは、1、2または3を表し、Xは、SまたはNHを表すか、またはR⁷がアミノを表す場合には、XはOを表してもよく、Yは、OまたはSを表す)

【請求項2】R¹がC₁₋₄、アルキル基を表す、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】R²がC₁₋₄、アルキル基を表す、請求項1または2に記載の組成物。

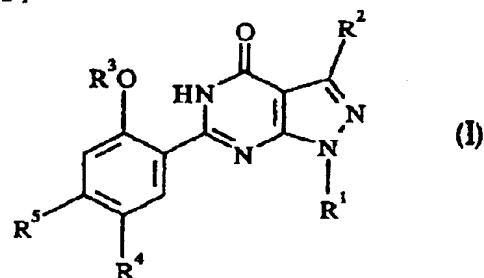
【請求項4】R⁴が窒素原子を介して残りの分子のベンゼン環と結合している基である、請求項1~3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】R⁴がNHCOR¹¹(ここでR¹¹はメチル、p-フルオロフェニル、2-チエニルまたはトリフルオロメチル)、NH₂、NH₂SO₂CH₂、NHCO₂CH₂、NHCO₂Et、NHCONHEtまたはNHCSNHEtを表す、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】R⁴がメチルまたはアリールで置換されているチエニル環、チアゾリル環または1, 2, 4-トリアゾリル環である、請求項1~3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項7】下記式(I)の化合物ならびにそれらの塩、および溶媒和物(例えば水和物)。

【化2】



(上記式中、R¹は、アリールメチルまたはC₁₋₄、アルキルを表し、これらは、一個以上のフッ素原子で置換されていてもよく、R²は、メチルを表し、R³は、C₁₋₄、アルキルを表し、R⁴は、ニトロ、シアノ、C₁₋₄、アルコキシ、C(=X)NR⁶R⁷、NR⁸R⁹、(CH₂)_n、NR¹⁰C(=Y)R¹¹、またはC₁₋₄、アルキル基またはアリール基で置換されていてもよいチエニル、チアゾリルおよび1, 2, 4-トリアゾリルから選択さ

れる複素5員環を表すか、または R^1 が、一個以上のフッ素原子で置換されているアリールメチルまたは C_{1-4} 、アルキルである場合には、 R^1 は水素を表してもよく、 R^5 は、水素または C_{1-4} 、アルキルを表し、 R^6 は、水素または C_{1-4} 、アルキルを表し、 R^7 は、水素、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-4} 、アルキル、アリールまたはアリール C_{1-4} 、アルキルを表し、 R^8 は、水素または C_{1-4} 、アルキルを表し、 R^9 は、水素、 C_{1-4} 、アルキル、 SO_2 、 R^{11} 、 CO_2 、 R^{12} 、 $C(=NCN)SR^{13}$ または $C(=NCN)NR^{13}R^{14}$ を表し、 R^{15} は、水素または C_{1-4} 、アルキルを表し、 R^{16} は、一個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} 、アルキルを表すか、またはアリール、アリール C_{1-4} 、アルキル、チエニル、 $NR^{15}R^{16}$ または $CH_2NR^{15}R^{16}$ を表すか、または R^{17} および R^{18} が一緒になって $-A(CH_2)_n-$ を表し、 R^{19} は、 C_{1-4} 、アルキル、アリールまたはアリール C_{1-4} 、アルキルを表し、 R^{20} は、水素または C_{1-4} 、アルキルを表し、 R^{21} は、水素、 C_{1-4} 、アルキル、アリールまたはアリール C_{1-4} 、アルキルを表すか、または R^{22} および R^{23} がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン環、ピペラジン環または $N-C_{1-4}$ 、アルキルピペラジン環を形成し、 R^{24} は、水素または C_{1-4} 、アルキルを表すか、または R^{25} および R^{26} が一緒になって $-A(CH_2)_n-$ を表し、 R^{27} は、水素、 C_{1-4} 、アルキル、アリール、アリール C_{1-4} 、アルキル、 CO_2 、 R^{28} または $CH_2CO_2R^{28}$ を表すか、または R^{29} および R^{30} がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン環、ピペラジン環または $N-C_{1-4}$ 、アルキルピペラジン環を形成し、 A は、 CH_2 または $C=O$ を表し、 m は、0または1を表し、 n は、1、2または3を表し、 X は、 S または NH を表すか、または R^7 がアミノを表す場合には、 X は O を表してもよく、 Y は、 O または S を表すが、ただし、 R^1 が C_{1-4} 、アルキルを表し、かつ、 R^5 が水素を表す場合には、 R^6 はニトロまたは NH_2 を表すことはない。

【請求項8】 R^1 が C_{1-4} 、アルキル基を表す、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】 R^1 が C_{1-4} 、アルキル基を表す、請求項7または8に記載の化合物。

【請求項10】 R^1 が窒素原子を介して残りの分子のベンゼン環と結合している基である、請求項7~9いずれか一項に記載の化合物。

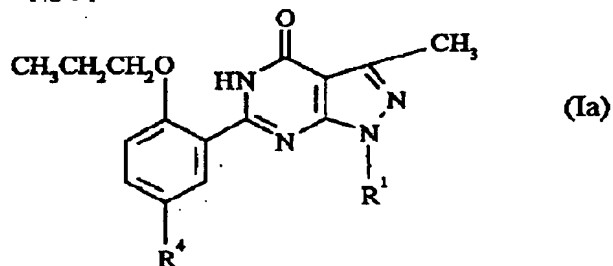
【請求項11】 R^1 が $NHCO_2R^{11}$ （基中、 R^{11} はメチル、 p -フルオロフェニル、2-チエニルまたはトリフルオロメチル）、 NH_2 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHCO$

、 CH_3 、 $NHCO_2Et$ 、 $NHCONHEt$ または $NHCSNHEt$ を表す、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】 R^1 がメチルまたはアリールで置換されているチエニル環、チアゾリル環または1,2,4-トリアゾリル環である、請求項7~9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】下記式(Ia)の化合物ならびに生理学的に許容されるそれらの塩、および溶媒和物（例えば水和物）。

10 【化3】



（上記式中、 R^1 は C_{1-4} 、アルキルを表し、 R^4 は $NHCO_2R^{11}$ （ R^{11} はメチル、 p -フルオロフェニル、2-チエニルまたはトリフルオロメチル）、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHCO_2Et$ 、 $NHCONHEt$ 、 $NHCSNHEt$ 、あるいはメチルまたはアリールで置換されているチエニル環、チアゾリル環または1,2,4-トリアゾリル環を表す）

【請求項14】1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-アセトアミドフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン、1-エチル-3-メチル-6-[2-プロポキシ-5-(4-メチル-2-チアゾリル)フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン、1-エチル-3-メチル-6-[2-プロポキシ-5-(2-メチル-4-チアゾリル)フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン、1-エチル-3-メチル-6-[2-プロポキシ-5-(2-(3-ピリジル)-4-チアゾリル)フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン、1,3-ジメチル-6-[2-プロポキシ-5-(3-フェニル-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン、1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-メタンスルホンアミドフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン、ならびに生理学的に許容されるそれらの塩、および溶媒和物（例えば水和物）。

【請求項15】式(I)の化合物ならびにそれらの塩、および溶媒和物（例えば水和物）。(式(I)中、 R^1

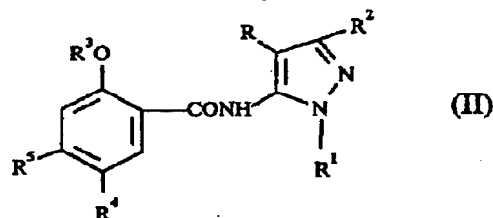
50

は、C₁₋₆、アルキル、2, 2, 2-トリフルオロエチルまたはベンジルを表し、R² は、メチルを表し、R³ は、C₁₋₆、アルキルを表し、R⁴ は、ニトロ、シアノ、C₁₋₆、アルコキシ、C(=X)NR⁶R⁷、NR⁶R⁷、(CH₂)_nNR⁶C(=Y)R¹¹、またはC₁₋₆、アルキル基またはアリール基で置換されていてもよいチアゾリルまたは1, 2, 4-チアゾリルを表し、R⁵ は、水素またはC₁₋₆、アルキルを表し、R⁶ は、水素またはC₁₋₆、アルキルを表し、R⁷ は、水素、アミノ、ヒドロキシル、C₁₋₆、アルキル、アリールまたはアリールC₁₋₆、アルキルを表し、R⁸ は、水素またはC₁₋₆、アルキルを表し、R⁹ は、水素、C₁₋₆、アルキル、SO₂R¹²、CO₂R¹²、C(=NCN)SR¹²またはC(=NCN)NR¹²R¹³を表し、R¹⁰ は、水素またはC₁₋₆、アルキルを表し、R¹¹ は、一個以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆、アルキルを表すか、またはアリール、アリールC₁₋₆、アルキル、チエニル、NR¹⁴R¹⁵またはCH₂NR¹⁴R¹⁵を表すか、またはR¹⁴およびR¹⁵が一緒になって-A(CH₂)_n-を表し、R¹²は、C₁₋₆、アルキル、アリールまたはアリールC₁₋₆、アルキルを表し、R¹³は、水素またはC₁₋₆、アルキルを表し、R¹⁴は、水素、C₁₋₆、アルキル、アリールまたはアリールC₁₋₆、アルキルを表すか、またはR¹⁴およびR¹⁵が一緒になって-A(CH₂)_n-を表し、R¹⁶は、水素、C₁₋₆、アルキル、アリール、アリールC₁₋₆、アルキル、CO₂R¹⁷またはCH₂CO₂R¹⁷を表すか、またはR¹⁶およびR¹⁷それらが結合している窒素原子と一緒に、モルホリン環、ピペラジン環またはN-C₁₋₆、アルキルピペラジン環を形成し、R¹⁸は、水素またはC₁₋₆、アルキルを表すか、またはR¹⁸およびR¹⁹が一緒になって-A(CH₂)_n-を表し、R¹⁹は、水素、C₁₋₆、アルキル、アリール、アリールC₁₋₆、アルキル、COR²⁰を表すか、またはR¹⁹およびR²⁰がそれらが結合している窒素原子と一緒に、モルホリン環、ピペラジン環またはN-C₁₋₆、アルキルピペラジン環を形成し、Aは、CH₂またはC=Oを表し、mは、0または1を表し、nは、1、2または3を表し、Xは、SまたはNHを表すか、あるいはR⁷がアミノを表す場合には、XはOを表してもよく、Yは、OまたはSを表すが、ただし、R¹がC₁₋₆、アルキルを表し、かつ、R⁵が水素を表す場合には、R⁵はニトロまたはNH₂を表すことはない。

【請求項16】請求項7に記載の式(I)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物の製造法であって、

(A) R⁴がニトロまたはC₁₋₆、アルコキシを表す化合物を得るために、下記式(II)の化合物:

【化4】



(上記式中、R¹、R²、R³およびR⁵は請求項1で定義したものと同義であり、R⁴はニトロまたはC₁₋₆、アルコキシであり、RはCNまたはCONH₂である)を環化し、

(B)式(I)の化合物を式(I)の他の化合物に転換し、または

(C)R⁴が反応性のある原子または基である式(I)の化合物を反応させて所望のR⁴基を導入し、

所望または適当ならば任意の工程として、方法(A)、(B)または(C)の後に塩の形成、または一つの塩から他の塩への転換をおこなう、製造法。

【発明の詳細な説明】

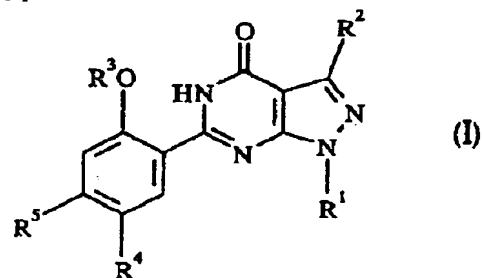
【0001】

【発明の分野】本発明は、一連のピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン誘導体、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、およびそれらの治療剤としての用途に関する。特に本発明は、環状グアノシン3', 5'-一リン酸塩特異性ホスホジエステラーゼ(cGMP特異性PDE)に対する、強力かつ選択的な抑制剤であるピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン誘導体に関する。これは、このような抑制が有益であると考えられる、心臓血管障害の治療を含むさまざまな治療分野で有用である。

【0002】

【発明の概要】したがって、第一の態様によれば、本発明は、治療に用いるための式(I)の化合物ならびにそれらの塩、および溶媒和物(例えば水和物)を提供する。

【化5】



(上記式中、R¹は、アリールメチルまたはC₁₋₆、アルキルを表し、これらは一個以上のフッ素原子で置換されていてもよく、R²は、メチルを表し、R³は、C₁₋₆、アルキルを表し、R⁴は、ニトロ、シアノ、C₁₋₆、アルコキシ、C(=X)NR⁶R⁷、NR⁶R⁷、(CH₂)_nNR⁶C(=Y)R¹¹、またはC₁₋₆、アルキル基またはアリール基で置換されていてもよいチエニル、

チアゾリルおよび1, 2, 4-トリアゾリルから選択される複素5員環を表すか、または R^1 が、一個以上のフッ素原子で置換されているアリールメチルまたは C_{1-4} アルキルである場合には、 R^1 は水素を表してもよく、 R^2 は、水素または C_{1-4} アルキルを表し、 R^3 は、水素または C_{1-4} アルキルを表し、 R^4 は、水素、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、アリールまたはアリール C_{1-4} アルキルを表し、 R^5 は、水素または C_{1-4} アルキルを表し、 R^6 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 SO_2 、 R^{11} 、 CO 、 R^{12} 、 $C(=N-CN)SR^{13}$ または $C(=N-CN)NR^{14}R^{15}$ を表し、 R^{10} は、水素または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{11} は、一個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを表すか、またはアリール、アリール C_{1-4} アルキル、チエニル、 $NR^{16}R^{17}$ または CH_2 、 $NR^{17}R^{18}$ を表すか、または R^{11} および R^{12} が一緒になって $-A(CH_2)_m-$ を表し、 R^{12} は、 C_{1-4} アルキル、アリールまたはアリール C_{1-4} アルキルを表し、 R^{13} は、水素または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{14} は、水素、 C_{1-4} アルキル、アリールまたはアリール C_{1-4} アルキルを表すか、または R^{13} および R^{14} がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン環、ピペラジン環または $N-C_{1-4}$ アルキルピペラジン環を形成し、 R^{15} は、水素または C_{1-4} アルキルを表すか、または R^{13} および R^{14} が一緒になって $-A(CH_2)_n-$ を表し、 R^{16} は、水素、 C_{1-4} アルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキル、 CO 、 R^{19} または CH_2 、 CO 、 R^{20} を表すか、または R^{15} および R^{16} がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン環、ピペラジン環または $N-C_{1-4}$ アルキルピペラジン環を形成し、 R^{17} は、水素または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{18} は、水素、 C_{1-4} アルキル、アリール、アリール C_{1-4} アルキルまたは $CO-R^{19}$ を表すか、または R^{17} および R^{18} それらが結合しているが窒素原子と一緒にあって、モルホリン環、ピペラジン環または $N-C_{1-4}$ アルキルピペラジン環を形成し、 A は、 CH_2 または $C=O$ を表し、 m は、0または1を表し、 n は、1、2または3を表し、 X は、 S または NH を表すか、または R^1 がアミノを表す場合には、 X は O を表してもよく、 Y は、 O または S を表す)

【0003】

【発明の具体的説明】上記の定義においては、特にことわりのない限り、炭素原子を三個以上有するアルキル基およびアルコキシ基は、直鎖であっても、あるいは分枝鎖であってもよい。基または基の一部としての「アリール」という語は、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、フェニル、または一個以上の水素原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基で置換されたフェニルを意味する。後者には、フェニル環上の隣り合う二個のアルコキシ基が結合して、アルキリデンジオキシ基を形成している化合物が含まれる。本明細書中で用いら

れる「ハロゲン」という語は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

【0004】式(I)の化合物は、不斉中心を一つ以上有していてもよく、したがって、エナンチオマー、またはジアステレオマーとして存在することができる。本発明には、式(I)の化合物の異性体の混合物、および個々に分かれた異性体の両方が含まれるものと解される。式(I)の化合物は互変異性の形態でも存在することができ、本発明には、式(I)の化合物の互変体の混合物、および個々に分かれた互変体の両方が含まれる。

【0005】塩基中心を有する式(I)の化合物の薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される酸とともに形成された酸付加塩である。このような塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩または二硫酸塩、リン酸塩またはリン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、およびp-トルエンスルホン酸塩が挙げられる。式(I)の化合物はまた、塩基とともに薬学的に許容される金属塩、特にアルカリ金属塩、を形成することができる。このような金属塩の例としては、ナトリウム塩およびカリウム塩が挙げられる。

【0006】別の態様によれば、本発明は、上記式(I)の化合物、ならびにそれらの塩、および溶媒和物(例えば水和物)を提供する。(ただし、式(I)中、 R^1 が C_{1-4} アルキルを表し、かつ、 R^2 が水素を表す場合には、 R^4 はニトロまたは NH_2 を表すことはない)。

【0007】本発明のまた別の態様には、式(I)の化合物、ならびにそれらの塩、および溶媒和物(例えば水和物)が含まれる(ここで式(I)中、 R^1 は、 C_{1-4} アルキル、2, 2, 2-トリフルオロエチルまたはベンジルを表し、 R^2 は、メチルを表し、 R^3 は、 C_{1-4} アルキルを表し、 R^4 は、ニトロ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(=X)NR^6R^7$ 、 NR^6R^7 、 $(CH_2)_2$ 、 $NR^{10}C(=Y)R^{11}$ 、または C_{1-4} アルキル基またはアリール基で置換されていてもよいチアゾリルまたは1, 2, 4-トリアゾリルを表し、 R^5 は、水素または C_{1-4} アルキルを表し、 R^6 は、水素または C_{1-4} アルキルを表し、 R^7 は、水素、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、アリールまたはアリール C_{1-4} アルキルを表し、 R^8 は、水素または C_{1-4} アルキルを表し、 R^9 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 SO_2 、 R^{12} 、 CO 、 R^{13} 、 $C(=N-CN)SR^{14}$ または $C(=N-CN)NR^{15}R^{16}$ を表し、 R^{10} は、水素または C_{1-4} アルキルを表し、 R^{11} は、一個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルを表すか、またはアリール、アリール C_{1-4} アルキル、チエニル、 $NR^{17}R^{18}$ または CH_2 、 $NR^{18}R^{19}$ を表すか、または R^{11} および R^{12} が一緒になって $-A(CH_2)_m-$ を表し、 R^{13} は、 C_{1-4} ア

ルキル、アリールまたはアリールC₁₋₄、アルキルを表し、R¹³は、水素またはC₁₋₄、アルキルを表し、R¹⁴は、水素、C₁₋₄、アルキル、アリールまたはアリールC₁₋₄、アルキルを表すか、またはR¹³およびR¹⁴がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン環、ピペラジン環またはN-C₁₋₄、アルキルピペラジン環を形成し、R¹⁵は、水素またはC₁₋₄、アルキルを表すか、またはR¹³およびR¹⁴と一緒にあって-A (CH₂)_n-を表し、R¹⁶は、水素、C₁₋₄、アルキル、アリール、アリールC₁₋₄、アルキル、CO₂、R¹⁷またはCH₂、CO₂、R¹⁸を表すか、またはR¹⁵およびR¹⁶それらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリン環、ピペラジン環またはN-C₁₋₄、アルキルピペラジン環を形成し、Aは、CH₂またはC=Oを表し、mは、0または1を表し、nは、1、2または3を表し、Xは、SまたはNHを表すか、またはR¹がアミノを表す場合には、XはOを表してもよく、Yは、OまたはSを表すが、ただし、R¹がC₁₋₄、アルキルを表し、かつ、R⁵が水素を表す場合には、R⁴はニトロまたはNH₂を表すことはない。

【0008】式(I)の化合物のうち好ましい群としては、R¹がC₁₋₄、アルキル基を表す化合物が挙げられる。更に、R¹は、好ましくはC₁₋₄、アルキル基、特にメチルまたはエチルを表す。

【0009】R¹は、好ましくはC₁₋₄、アルキル基、特にn-プロピル基を表す。R⁴基の例としては、水素、ニトロ、シアノ、C₁₋₄、アルコキシ(例えばn-プロポキシ)、C(=S)NHR⁷、C(=NH)NHR⁷、NHR⁷【ここでR⁷は水素、SO₂、C₁₋₄、アルキル(例えばSO₂、CH₂)、CO₂、C₁₋₄、アルキル(例えば、CO₂、CH₂またはCO₂、Et)、C(=NCN)SC₁₋₄、アルキル(例えば、C(=NCN)SCH₂)またはC(=NCN)NHR¹⁴(ここでR¹⁴はC₁₋₄、アルキル(例えばメチルまたはn-ブチルである))、NR¹R⁸【ここでR⁸とR⁹は、それぞれ独立してC₁₋₄、アルキル(例えばメチル)を表す)、NHCOR¹¹【ここでR¹¹は、C₁₋₄、アルキル(例えばメチル)、アリール(例えばp-フルオロフェニル)、チエニル(例えば2-チエニル)、CH₂、NR¹¹R¹⁶、ハロメチル(例えばブロモメチル)、またはトリフルオロメチルである)、メチルまたはアリールで置換されていてもよいチアゾリル(例えば、2-チアゾリルまたは4-チアゾリル)、メチルまたはアリールで置換されていてもよい2-チエニル、-NHC(=Y)N

HR¹⁶、-NHC(=Y)CH₂NHCOR¹¹、(CH₂)₂、NR¹¹C(=Y)R¹¹(ここでR¹¹およびR¹¹は一緒になって-A(CH₂)_n-を表す)、および(CH₂)₂、NR¹¹C(=Y)NR¹¹R¹⁶(ここでR¹¹およびR¹¹は一緒になって-A(CH₂)_n-を表す)が挙げられる。

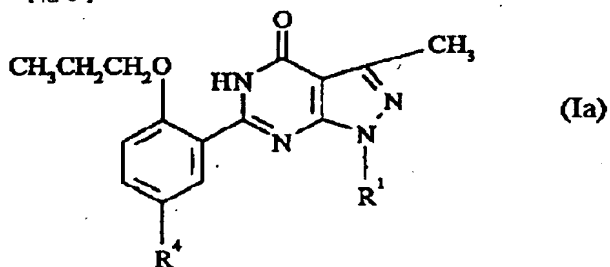
【0010】R¹は、好ましくは、(i)窒素原子を介して残りの分子のベンゼン環と結合した前述のいずれかの基、例えばNHCOR¹¹(ここでR¹¹は、メチル、p-フルオロフェニル、2-チエニルまたはトリフルオロメチルを表す)、NH₂、NH₂SO₂CH₂、NHCO₂CH₂、NHCO₂Et(以下、Etは「エチル基」を表す)、NHCONHEtおよびNHCSNHEt、または(ii)メチルまたはアリールで置換されたチエニル環、チアゾリル環または1,2,4-トリアゾリル環のうちのいずれかを表す。

【0011】R⁵がC₁₋₄、アルキル基を表す場合には、それはC₁₋₄、アルキル基(例えばメチル)であるのが好ましい。

【0012】本発明には、上記の特定の、また好ましい群のあらゆる適当な組み合わせが包含されるものと考えられる。

【0013】式(I)の化合物のうち、本発明の用途に用いるのに好ましいものとしては、下記式(Ia)の化合物、ならびに生理学的に許容されるそれらの塩、および溶媒和物(例えば水和物)が挙げられる。

【化6】



(上記式中、R¹はC₁₋₄、アルキル、特にメチルまたはエチルを表し、R⁴は上記で定義したものと同義である)

【0014】本発明の用途に用いるのに特に好ましい、式(I)の個々の化合物は、1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-アセトアミドフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン、1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-(4-メチル-2-チアゾリル)フェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン、1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-(2-メチル-4-チアゾリル)フェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン、1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-(2-(3-ピリジル)-4-チアゾリル)

ル) フェニル] - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン、1, 3 - ジメチル - 6 - (2 - プロポキシ - 5 - (2 - メチル - 4 - チアゾリル) フェニル) - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン、1, 3 - ジメチル - 6 - (2 - プロポキシ - 5 - (3 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) フェニル) - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン、および 1, 3 - ジメチル - 6 - (2 - プロポキシ - 5 - メタンスルホンアミドフェニル) - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン、1, 3 - ジメチル - 6 - (2 - プロポキシ - 5 - アミノフェニル) - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン、ならびに生理学的に許容されるそれらの塩、および溶媒和物 (例えば水和物) である。

【0015】本発明の用途に用いるのに好ましい、式 (I) のその他の個々の化合物は、1, 3 - ジメチル - 6 - (2 - プロポキシ - 5 - (4 - トリフルオロアセトアミド) フェニル) - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン、1, 3 - ジメチル - 6 - (2 - プロポキシ - 5 - (4 - フルオロベンズアミド) フェニル) - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン、1, 3 - ジメチル - 6 - (2 - プロポキシ - 5 - (2 - チエニル) カルボキサミド) フェニル) - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン、1, 3 - ジメチル - 6 - (2 - プロポキシ - 5 - エトキシカルボニルアミノフェニル) - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン、1, 3 - ジメチル - 6 - (2 - プロポキシ - 5 - エチルウレイドフェニル) - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン、1, 3 - ジメチル - 6 - (2 - プロポキシ - 5 - エチルチオウレイドフェニル) - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン、および 1, 3 - ジメチル - 6 - (2 - プロポキシ - 5 - (5 - メチル - 2 - チエニル) フェニル) - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン、ならびに生理学的に許容されるそれらの塩、および溶媒和物 (例えば水和物) である。

【0016】c GMP 特異性 PDE (V 型ホスホジエステラーゼ) に対する式 (I) の化合物の親和力は、それらの IC₅₀ 値 (酵素の作用を 50 % 抑制するのに必要とされる抑制剤の濃度) を測定することにより評価できる。この PDE - V 酵素は、牛の大動脈から、実質的に Lugnier 等の方法 (Biochem. Pharmacology 35, 1743 (1986)) により単離され、また評価分析は、Wells 等の方法 (Biochim. Biophys. Acta 384, 430 (1975)) を応用した「一段階」分析法によりおこなわれる。これらの試験の結果から、本発明の化合物が、c GMP 特異性 PDE の強力な抑制剤であることが分かる。通常の方法を

用いた他の PDE 酵素に対する試験からも、本発明の化合物が c GMP 特異性 PDE 酵素に対して高い選択性を有することが示される。したがって、上記のように、式 (I) の化合物は治療、特に c GMP 特異性 PDE の抑制が有益であると考えられるさまざまな症状の治療、に用いることができる。

【0017】本発明の化合物により示される選択的な PDE - V 抑制の結果、c GMP のレベルが上昇し、それにより有益な抗血小板作用、抗好中球作用、抗血管痙攣作用、血管拡張作用、ナトリウム排泄増加作用、および利尿作用がもたらされ、同時に、内皮誘導性弛緩因子 (EDRF)、ニトロ血管拡張剤、心房ナトリウム排泄増加因子 (ANF)、ならびにブラディキニン、アセチルコリンおよび 5 - HT、のような内皮依存性弛緩剤の効果が増強される。したがって、式 (I) の化合物は、安定、不安定および変異 (プリンズメタル型) 狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、腎不全、アテローム硬化症、血管開通性低下症状 (例えば、後経皮経管冠状血管形成: post-percutaneous transluminal coronary angioplasty)、末梢血管障害、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、または腸管運動障害により特徴づけられる疾患 (例えば過敏性腸症候群) を含む、数多くの疾患の治療に用いることができる。

【0018】本明細書中の治療に関する事柄は、確立された症状の治療と同様に、その予防にまで及ぶことが分かるであろう。本明細書中の式 (I) の化合物に関する事柄は、式 (I) の化合物、その生理学的に許容される塩、または溶媒和物、あるいはそれらのいずれかを含有する医薬組成物を包含することが分かるであろう。

【0019】したがって本発明のまた別の態様として、安定、不安定および変異 (プリンズメタル型) 狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、腎不全、アテローム硬化症、血管開通性低下症状 (例えば PTCA 後)、末梢血管障害、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、または腸管運動障害により特徴づけられる疾患 (例えば IBS) の治療に用いられる、式 (I) の化合物が提供される。

【0020】本発明の他の態様によれば、安定、不安定および変異 (プリンズメタル型) 狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、腎不全、アテローム硬化症、血管開通性低下症状 (例えば後 PTCA)、末梢血管障害、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、または腸管運動障害により特徴づけられる疾患 (例えば IBS) の治療に用いる薬剤の製造のための式 (I) の化合物の使用、が提供される。

【0021】さらに別の態様によれば、本発明は、ヒトまたはヒト以外の動物の身体に式 (I) の化合物を治療に有効な量投与することからなる、ヒトまたはヒト以外

の動物の身体における安定、不安定および変異（プリンズメタル型）狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、腎不全、アテローム硬化症、血管開通性低下症状（例えばPTCA後）、末梢血管障害、発作、気管支炎、慢性喘息、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、緑内障、または腸管運動障害により特徴づけられる疾患（例えばIBS）を治療する方法を提供する。

【0022】上記の疾患の治療、または予防のためにヒトに投与する場合、式（I）の化合物の経口投与量は、通常、平均的な大人の患者（体重70kg）に対して、一日に4～800mgの範囲である。したがって、普通の大人の患者には、適当な薬学的に許容される賦形剤またはキャリアー中に有効な化合物を2～400mg含む錠剤またはカプセルを、一日に一回または数回、単回または多回投与する。静脈内投与、口腔内投与または舌下投与の場合の投与量は、通常、一回につき、必要に応じ1～400mgの範囲内である。実際には、医師が個々の患者に最も適する投与量を決定するが、それは患者の年齢、体重、および応答により異なる。上記の投与量は平均的な場合の例であるが、これより多いか、または少ない投与量範囲が有効である例もあろう。これらも、本発明の範囲に含まれる。

【0023】ヒトに使用する場合、式（I）の化合物は、単独で投与してもよいが、通常、投与経路、および標準的な薬学的行為を配慮して選択された薬学的キャリアーと混合して投与される。例えば経口投与、口腔内投与または舌下投与の場合には、スターチまたはラクトースのような賦形剤を含有する錠剤の形態、あるいは単独または賦形剤と混合してカプセルまたは小卵（ovules）の中に入れたもの、あるいは香味料や着色剤を含有するエリキサーまたはサスペンションの形態で投与される。化合物は、例えば、静脈内、筋肉内、皮下または冠狀動脈内に非経口注入することもできる。非経口投与の場合、化合物を、塩、あるいはマンニトールまたはグルコースのような単糖類のような他の物質を含有していてもよい無菌の水溶液の形態で用いて、血液と等張な溶液とするのがもっともよい。したがって、また別の態様によれば、本発明は、式（I）の化合物を薬学的に許容される希釈剤またはキャリアーとともに含有する医薬組成物を提供する。

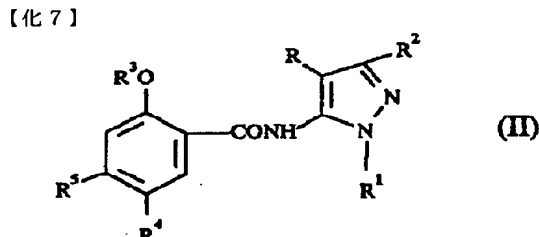
【0024】式（I）の化合物は、上記の疾患の症状の治療に有効なその他の治療剤と組み合わせて用いることもできる。したがって、他の態様によれば、本発明は、式（I）の化合物と、治療に有効な他の薬剤との組み合わせを提供する。

【0025】上記の組み合わせは、医薬処方物の形態で用いるのが好適である。したがって上記の組み合わせを、薬学的に許容される希釈剤またはキャリアーとともに含有する医薬組成物は、本発明の別の態様である。このような組み合わせの個々の成分を別々の薬剤配合物の

形態とし、それらを連続的に投与しても、または同時に投与してもよい。

【0026】式（I）の化合物と組み合わせて用いる公知の治療剤の適当な投与量は、当業者により容易に判断されるであろう。式（I）の化合物は、当該技術分野で知られている適当な方法、または本発明の一部をなす下記の方法により製造できる。以下の方法において、 R^1 から R^5 は、特にことわりのない限り、式（I）において定義したものと同義である。

【0027】 R^1 がニトロまたはアルコキシを表す式（I）の化合物を製造するための第一の方法（A）には、式（II）の化合物



（上記式中、 R^1 はニトロまたは C_{1-4} アルコキシであり、 R はCN基またはCONH基である）の環化が含まれる。したがって、例えば、 R がCNである場合、反応は、アルカリ土類金属の水酸化物（例えば水酸化ナトリウム）のような適当な塩基の存在下、好適には高温（例えば50° から120℃）で、化合物（II）を過酸化水素酸（例えば過酸化水素）のような強力な酸化剤で処理することにより行うことができる。 R がCONH₂ である場合には、反応は、好適には高温（例えば50° から120℃）で、化合物（II）をアルカリ土類金属の水酸化物（例えば水酸化ナトリウム）のような適当な塩基で処理することにより行うことができる。この場合、アルコール（例えばエタノール）のような溶剤を用いてもよい。

【0028】別の方法（B）によれば、式（I）の化合物は、式（I）の他の化合物から内部転換反応により製造することができる。したがって、方法（B）の一つの態様においては、 R^1 がNH₂ を表す式（I）の化合物は、パラジウム触媒（例えば、炭素上に担持されたパラジウム）の存在下、水素添加のような通常の還元条件を用いて、 R^1 がNO₂ を表す式（I）の対応する化合物から製造することができる。

【0029】方法（B）の別の態様においては、 R^1 がNO₂ を表す式（I）の化合物は、通常の変換の条件下、例えば濃硝酸と濃硫酸とを組み合わせ用いて、 R^1 が水素を表す式（I）の対応する化合物から製造することができる。

【0030】方法（B）の他の態様においては、 R^1 がNH₂ を表す式（I）の化合物を、通常の方法により、 R^1 がNR^{1'}R^{2'} またはNR^{1'}COR^{2'} を表す式（I）の対応する化合物に転換することができる。適当なN-

置換反応の例は、後述の実施例の項に記載されている。この例には、トリエチルアミンのような塩基の存在下、有機溶剤（例えば、テトラヒドロフランのようなエーテル）中で、ハロゲン化スルホニル（例えば塩化スルホニル）を用いて実施することのできるN-スルホニル化、N-スルホニル化反応に関して上で言及したのと類似の条件下で酸塩化物を用いるN-アシル化、およびアミンを試薬 $R'^1N=C=Y$ で反応させる（有機酸（例えば酢酸）を存在させてもよい）N-アミノカルボニル化がある。N-メチル化は、例えば、ホルムアルデヒドと蟻酸を用いて、好適には高温（例えば約80℃）で実施することができる。

【0031】方法（B）の他の態様においては、 R' が2-チアゾリル基を含む式（I）の化合物は、対応するシアノ化合物から、 R' が $C(=S)NH_2$ である式（I）の化合物を経て、好適に製造することができる。この変換は、例えば、後述の実施例の項に記載されているような、通常の硫化方法および閉環方法により行うことができる。

【0032】方法（B）のさらに別の態様においては、 R' が1, 2, 4-チアゾリル基を含む式（I）の化合物は、 R' が $CONHNH_2$ である式（I）の対応する化合物を、炭化水素系の溶剤（例えばキシレン）中、高温（例えば還流温度）で、チオカルボン酸アミドで処理することにより製造できる。

【0033】もう一つの方法（C）によれば、式（I）の化合物は、 R' が反応性のある原子または基である式（I）の化合物を反応させて所望の R' 基を導入することにより、製造することができる。

【0034】したがって、方法（C）の一つの態様においては、 R' が $CONHNH_2$ である式（I）の化合物は、対応するカルボン酸エステル（WO93/07149により公知）を、アルコール系の溶剤中、高温（例えば還流温度）で、ヒドラジン水和物で処理することにより製造できる。

【0035】方法（C）の別の態様によれば、 R' が4-チアゾリル基を含む式（I）の化合物は、 R' が水素原子である式（I）の対応する化合物から、WO93/07149に記載されているハロアセチルハライドを用いるフリーデルクラフト化学作用を経てハロメチルケトン

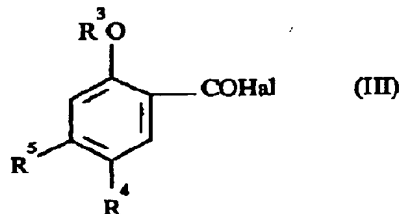
を生成し、このハロメチルケトン、アルコール（例えばエタノール）のような適当な溶剤中、高温（例えば還流温度）で、チオアミドと反応させることにより製造できる。

【0036】方法（C）のまた別の態様においては、式（I）の化合物は、 R' がハロゲン（例えば臭素原子）、またはハロメチル（例えばブロモメチル）基である、式（I）の対応する化合物から製造することができる。この対応する化合物は、WO93/07149に記載されている方法に従って製造することができる。した

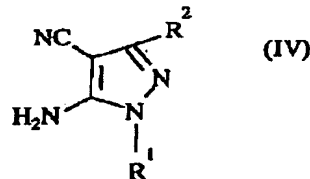
が、 R' がシアノである式（I）の化合物は、通常の条件、例えば後述の実施例の項に記載されている条件を用いて、対応するプロモ化合物をアルカリ金属のシアノ化物で処理することにより製造できる。このハロメチル化合物を、ジメチルホルムアミド中、好適には水素化ナトリウムのような強塩基の存在下で、通常の置換反応をおこなうことにより、 R' が CH_3 、 $NR'^1C(=Y)$ 、 R'^1 基を表す式（I）の対応する化合物に転換することができる。 R' がチエニル環で置換されていてもよい式（I）の化合物は、パラジウム触媒（例えば、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II））の存在下、エーテル系の溶剤（例えばテトラヒドロフラン）のような適当な溶剤中、高温（例えば還流温度）で、 R' が臭素である対応する化合物を、トリメチルスズチオフェン化合物のようなトリアルキルスズチオフェン化合物で処理することにより製造できる。

【0037】 R' がハロメチルである式（I）の化合物は、 R' が水素である式（I）の対応する化合物から、通常の一連の反応工程により製造することもできる。したがって、第一の工程では、未置換化合物を、 R' がメチルケトンである対応する化合物に転換することができ、これをこの後、臭素と水酸化ナトリウムとに反応させてカルボキシル基を形成させてもよい。この後これを還元してヒドロキシメチル基とし、この基をハロゲン化して所望のハロメチル基に転換する。

【0038】式（II）で表される中間体化合物は、式（III）と式（IV）の化合物【化8】



【化9】



（上記式中、Halはハロゲン原子、例えば塩素である）を、WO93/07149に記載されている方法を実質的に用いて、カップリングすることにより製造できる。

【0039】上記の方法（B）では最終工程で内部添加をおこなうが、式（I）の化合物の合成全体における中間の工程で、 R' を別の異なる R' 基に転換できることが分かるであろう。

【0040】式（II）の化合物は新規の中間体であ

り、本発明のさらに別の見地を示す。

【0041】式(III)および式(IV)の化合物は、例えばWO93/07149に記載されているように、どちらも当該技術分野で公知である。あるいは、式(III)および式(IV)の公知の化合物を製造するための該文献に記載されている方法に類似の方法、および後述の実施例の項に記載されている方法で製造することができる。

【0042】塩基中心を有する式(I)の化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、通常の手法で得られる。例えば、遊離塩基の溶液をそのまま、または適当な溶液中で、適当な酸で処理し、得られた塩をろ過、または反応溶剤を真空中で蒸発させて分離する。薬学的に許容される塩基付加塩は、式(I)の化合物の溶液を、類似の方法で、適当な塩基で処理することにより得られる。どちらのタイプの塩も、イオン交換樹脂の手法を用いて形成、または内部転換することができる。

【0043】本発明による化合物の合成、およびそれに用いるための中間体の合成を、以下の非限定的な実施例により説明する。以下の実施例において、DMSOはジメチルスルホキシドを意味し、DMFはN,N-ジメチルホルムアミドを意味する。

【0044】中間体1

5-アミノ-4-シアノ-1,3-ジメチルピラゾール
メチルヒドラジン(8.5g、0.185mol)を、(1-エトキシエチリデン)マロノニトリル(25g、0.184mol)のエタノール(100ml)溶液に、攪拌しながら室温で滴下した。この混合物を還流させながら2時間加熱した後、冷却した。得られた結晶をろ別し、エタノールとエーテルで洗浄し、乾燥させて標

【0045】中間体2

5-アミノ-4-シアノ-1-エチル-3-メチルピラゾール
シュウ酸エチルヒドラジン(25g、0.166mol)のメタノール(1リッター)懸濁液を、ナトリウムメトキシド(17g、0.34mol)で、還流温度で15分間処理した。この混合物をろ過し、メタノール性溶液中に(1-エトキシエチリデン)マロノニトリル(18.9g、0.139mol)を添加し、還流を2時間続けた。この溶液を真空中で濃縮し、残渣をジエチルエーテルで抽出した。エーテル溶液を濃縮して、標題の化合物を灰白色の結晶(19g)として得た。m. p. : 120-2℃

【0046】中間体3

4-シアノ-1,3-ジメチル-5-(ジ(2-プロポキシ-5-ニトロベンゾイル)アミノ)ピラゾール
塩化2-プロポキシ-5-ニトロベンゾイル(48.7g、0.2mol)を、中間体1(13.6g、0.1mol)のピリジン(250ml)溶液に室温で滴下し

た。50℃で3時間攪拌した後、冷水に注ぎ入れた。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥させ、アセトニトリルで再結晶させて、標題の化合物をクリーム色の結晶(50g)として得た。m. p. : 219-20℃

分析: C₂₄H₂₄N₄O₈として

計算値: C, 56.71; H, 4.76; N, 15.26

分析値: C, 56.90; H, 4.91; N, 15.18

10 【0047】中間体4

5-アミノ-4-カルボキサミド-1,3-ジメチルピラゾール

温度を10℃以下に保ち、攪拌しながら、中間体1(10g)をゆっくり硫酸(50ml)に添加した。この混合物を60℃で2時間加熱した後、砕いた氷に注ぎ入れた。この溶液を水酸化アンモニウムの20%溶液でやや塩基性(pH9)とし、得られた結晶をろ別して、標題の化合物を灰白色の結晶(9g)として得た。m.

p. : 202℃

20 【0048】中間体5

1,3-ジメチル-6-(5-プロモ-2-プロポキシフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

臭素(0.3ml、5.5mmol)を、1,3-ジメチル-6-[2-プロポキシフェニル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(WO93/07149に記載の方法に従って調製したもの、1g、3.3mmol)の酢酸(20ml)溶液に滴下し、100℃で5時間加熱した後、水に注ぎ入れた。生成物をジクロロメタンで抽出し、有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して固体を得た。イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶(0.43g)として得た。m. p. : 135℃

分析: C₂₄H₂₄BrN₄O₅として

計算値: C, 50.94; H, 4.54; N, 14.85

分析値: C, 51.86; H, 4.93; N, 14.22

【0049】中間体6

1,3-ジメチル-6-(2-イソプロポキシフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

塩化2-イソプロポキシベンゾイルと中間体1を出発物質として用いた以外は実施例2の調製と同じ方法を実施し、水/ジメチルホルムアミドで結晶化して、標題の化合物を淡黄色の結晶(0.76g)として得た。m.

p. : 128℃

分析: C₂₄H₂₄N₄O₅として

計算値: C, 64.41; H, 6.08; N, 18.78

分析値 : C, 64.49; H, 6.17; N, 18.86

【0050】中間体7

1, 3-ジメチル-6-(4-メチル-2-プロポキシフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

塩化4-メチル-2-プロポキシベンゾイルと中間体1を出発物質として用いた以外は、実施例2の調製と同じ方法を実施し、メタノールで結晶化して、標題の化合物を黄色の結晶(1.7g)として得た。m. p. : 190℃

分析 : C₁₇H₁₈N₄O₃ として

計算値 : C, 65.37; H, 6.45; N, 17.94

分析値 : C, 64.79; H, 6.42; N, 17.78

【0051】中間体8

5-アミノ-4-シアノ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-メチルピラゾール

2, 2, 2-トリフルオロエチルヒドラジン(水(25g)中70%)を、(1-エトキシエチリデン)マロノニトリル(20g)のエタノール(200ml)溶液に、室温で添加した。この混合物を還流させながら2時間加熱し、濃縮した。得られたオイルを固化し、結晶をエーテルで洗浄して、標題の化合物(25g)を得た。

m. p. : 132℃

【0052】中間体9

5-アミノ-4-シアノ-3-メチルピラゾール

ヒドラジン-水合物(17.1ml)を、(1-エトキシエチリデン)マロノニトリル(40g)のエタノール(500ml)溶液に、室温で攪拌しながら滴下した。この混合物を還流させながら1時間加熱した後、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで摩砕して、結晶化した。結晶をろ別し、乾燥させて、標題の化合物を淡いピンク色の結晶(31.6g)として得た。m. p. : 166℃

【0053】中間体10

5-アミノ-1-ベンジル-4-シアノ-3-メチルピラゾール

塩酸ベンジルヒドラジン(25g)のエタノール(800ml)懸濁液を、還流温度で15分間、ナトリウムメトキシド(13.8g)で処理し、(1-エトキシエチリデン)マロノニトリル(14.5g)を何回かに分けて添加した。還流を3時間続けた。この溶液を約200mlに濃縮し、得られた生成物を、ジイソプロピルエーテルの添加により結晶化した。結晶をろ別し、乾燥させて、標題の化合物を淡褐色の結晶(17g)として得た。m. p. : 114-116℃

【0054】中間体11

5-アミノ-4-シアノ-3-メチル-1-(3-ピリ

ジルメチル)ピラゾール

中間体9(5g)のDMF(50ml)溶液を、水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%, 1.72g)のDMF(50ml)懸濁液に攪拌しながら滴下し、室温で15分間攪拌した。3-クロロメチルピリジン(6.27g)のDMF(60ml)溶液を滴下し、60℃で3時間加熱した後、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥させ(Na, SO₂)、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール(95/5、その後9/1)で溶離して、二つの異性体を分離した。標題の化合物がオレンジ色の固体(2.57g)として得られた。

NMR(DMSO, 250MHz, ppm) : 1.95(s, 3H, CH₃); 5.05(s, 2H, CH₂py); 6.6(s, 2H, NH₂); 7.2(dd, 1H, H₃py); 7.4(d, 1H, H₄py); 8.3(s, 1H, H₅py); 8.35(d, 1H, H₆py)

【0055】中間体12

5-アミノ-4-シアノ-3-メチル-1-(4-ピリジルメチル)ピラゾール

4-クロロメチルピリジンを出発物質として用いて、中間体11の調製に用いたのと同じ方法を実施し、標題の化合物を固体として得た。

NMR(DMSO, 250MHz, ppm) : 2.05(s, 3H, CH₃); 5.15(s, 2H, CH₂py); 6.7(s, 2H, NH₂); 7.05(d, 2H, H₃ + H₄py); 8.5(d, 2H, H₅ + H₆py)

【0056】中間体13

5-アミノ-4-シアノ-3-メチル-1-(2-ピリジルメチル)ピラゾール

2-クロロメチルピリジンを出発物質として用いた以外は、中間体11の調製と同じ方法を実施し、標題の化合物を淡褐色の固体として得た。

NMR(DMSO, 250MHz, ppm) : 2.0(s, 3H, CH₃); 5.1(s, 2H, CH₂py); 6.6(s, 2H, NH₂); 6.95(d, 1H, H₃py); 7.25(t, 1H, H₄py); 7.75(t, 1H, H₅py); 8.5(d, 1H, H₆py)

【0057】中間体14

5-アミノ-4-シアノ-3-メチル-1-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)ピラゾール

臭化3, 4-メチレンジオキシベンジルを出発物質として用いた以外は、中間体11の調製と同じ方法を実施し、標題の化合物を淡褐色の固体として得た。

NMR(DMSO, 260MHz, ppm) : 2.05(s, 3H, CH₃); 5.0(s, 2H, CH₂);

6.05 (s, 2H, O-CH₂-O); 6.7 (s, 2H, NH₂); 6.75 (dd, 1H, H_A, Ar); 6.85 (sd, 1H, H_B, Ar); 6.95 (d, 1H, H_C, Ar)

【0058】中間体15

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液 (1M, 13.4ml) を、1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-メチルカルボキシフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (WO93/07149に記載されている方法に従って調製したもの、2.3g, 6.7mmol) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液に滴下し、混合物を還流させながら1時間加熱した。冷却後、水 (30ml) を滴下し、減圧下で濃縮した。残渣を水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をイソプロパノールで結晶化して、標題の化合物を黄色の結晶 (1.04g) と

【0059】中間体16

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(プロモメチル)フェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

三臭化リン (0.14ml, 1.52mmol) を、中間体15 (0.5g, 1.52mmol) のジクロロメタン (20ml) 溶液に滴下し、室温で1時間攪拌した。冷却後、水 (10ml) を滴下し、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して固体を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール (98/2) で溶離して精製した。標題の化合物が白色の固体 (0.5g) として得られた。

NMR (DMSO, 250MHz, ppm): 0.9 (t, 3H, CH₃, (OPr)); 1.6 (m, 2H, CH₂, (OPr)); 2.4 (s, 3H, CH₃); 3.8 (s, 3H, N-CH₃); 4.0 (t, 3H, O-CH₂); 4.7 (s, 2H, CH₂, Br); 7.15 (d, 1H, H_A, Ar); 7.6 (dd, 1H, H_B, Ar); 7.8 (sd, 1H, H_C, Ar); 11.75 (s, 1H, NH)

【0060】実施例1

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-ニトロフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

30%過酸化水素溶液 (100ml) を、中間体3 (50g) の0.5N水酸化ナトリウム (1リッター) 懸濁液に攪拌しながら添加した。混合物を90℃で18時間加熱して均一な溶液を得、これを水に注ぎ入れた。この

溶液を希塩酸で酸性とし、沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥させた。エタノールで再結晶させて、標題の化合物を薄黄色の結晶 (20g) として得た。m. p.: 228-9℃

分析: C, H, N, O, として

計算値: C, 55.96; H, 4.99; N, 20.39

分析値: C, 56.19; H, 4.94; N, 20.04

10 【0061】実施例2

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-ニトロフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

塩化2-プロポキシ-5-ニトロベンゾイル (2.43g) を、中間体2 (1.5g) のピリジン (20ml) 溶液に添加した。混合物を60℃で3時間加熱し、水に注ぎ入れた。得られた沈殿物をろ別し、水で、その後エタノールで洗浄し、乾燥させた。得られた粗生成物を、1Nの水酸化ナトリウム (50ml)、水 (30ml) および30%の過酸化水素 (3ml) からなる混合物中で、攪拌しながら100℃で18時間加熱した。溶液をろ過し、希塩酸で酸性とした。得られた沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン-メタノール (95/5) 混合液で溶離し、エタノールで再結晶させて、標題の化合物を薄黄色の結晶 (330mg) として得た。

m. p.: 202-4℃

分析: C, H, N, O, として

計算値: C, 57.13; H, 6.36; N, 19.60

分析値: C, 56.85; H, 5.34; N, 20.07

以下の化合物を、同様の方法で得た。

【0062】実施例3

1-エチル-3-メチル-6-(2-エトキシ-5-ニトロフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

塩化2-エトキシ-5-ニトロベンゾイルと中間体2を出発物質として用いて同様の方法を実施し、エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p.: 224-6℃

分析: C, H, N, O, として

計算値: C, 55.96; H, 4.99; N, 20.40

分析値: C, 55.66; H, 4.98; N, 19.88

【0063】実施例4

1, 3-ジメチル-6-(2, 5-ジプロポキシフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン

塩化 2, 5-ジプロボキシベンゾイルと中間体 1 を出発物質として用いて同様の方法を実施し、イソプロパノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 118℃

分析: C, H, N, O, として

計算値: C, 64.03; H, 6.79; N, 15.72

分析値: C, 64.15; H, 6.75; N, 15.80

【0064】実施例 5

1-エチル-3-メチル-6-(2, 5-ジプロボキシフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

塩化 2, 5-ジプロボキシベンゾイルと中間体 2 を出発物質として用いて同様の方法を実施し、ジイソプロピルエーテルで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 108℃

分析: C, H, N, O, として

計算値: C, 64.85; H, 7.07; N, 15.12

分析値: C, 64.80; H, 7.15; N, 15.32

【0065】実施例 6

1, 3-ジメチル-6-(2-エトキシ-5-ニトロフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

塩化 2-エトキシ-5-ニトロベンゾイル (2.3g, 10mmol) を、中間体 4 (1.54g, 10mmol) のピリジン (20ml) 溶液に添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した後、水に注ぎ入れた。得られた沈殿物をろ別し、水とエタノールで洗浄し、乾燥させた。生成物を、1Nの水酸化ナトリウム (50ml) とエタノール (10ml) とに入れて、攪拌しながら 4 時間還流させた。溶液を水に注ぎ入れ、希塩酸で酸性にし、得られた沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン-メタノール (95/5) 混合液で溶離して精製したところ、標題の化合物が白色の結晶 (210mg) として得られた。m. p. : 280℃

分析: C, H, N, O, として

計算値: C, 54.70; H, 4.59; N, 21.27

分析値: C, 54.49; H, 4.67; N, 20.94

【0066】実施例 7

1, 3-ジメチル-6-(2-プロボキシ-5-アミノフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 1 (7g, 21mmol) をテトラヒドロフラン (250ml) とエタノール (250ml) とに溶解し

て得た溶液を、10% Pd/C (0.7g) の存在下、室温で水素添加した。混合物が水素を理論体積吸収した後、セライトパッドでろ過し、真空中で濃縮したところ、黄色の固体が得られた。アセトニトリルで再結晶させて、標題の化合物を薄黄色の結晶 (6g) として得た。m. p. : 140° - 142℃

分析: C, H, N, O, として

計算値: C, 59.61; H, 6.25; N, 21.72

分析値: C, 59.67; H, 6.20; N, 22.52

以下の化合物を、同様の方法で得た。

【0067】実施例 8

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロボキシ-5-アミノフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 2 を出発物質として用いて同様の方法を実施し、アセトニトリルで結晶化して、標題の化合物を薄黄色の結晶として得た。m. p. : 167℃

分析: C, H, N, O, として

計算値: C, 62.36; H, 6.46; N, 21.39

分析値: C, 62.30; H, 6.32; N, 22.00

【0068】実施例 9

1, 3-ジメチル-6-(2-エトキシ-5-アミノフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 6 を出発物質として用いて同様の方法を実施し、エタノールで結晶化して、標題の化合物を黄色の結晶として得た。m. p. : 208-10℃

分析: C, H, N, O, として

計算値: C, 60.18; H, 5.72; N, 23.40

分析値: C, 60.88; H, 5.64; N, 23.44

【0069】実施例 10

1-エチル-3-メチル-6-(2-エトキシ-5-アミノフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 3 を出発物質として用いて同様の方法を実施し、エタノールで再結晶させて、標題の化合物を黄色の結晶として得た。m. p. : 195℃

分析: C, H, N, O, として

計算値: C, 61.33; H, 6.11; N, 22.35

分析値: C, 61.22; H, 6.24; N, 22.34

【0070】実施例 11

1, 3-ジメチル-6-(2-プロボキシ-5-メタン

スルホンアミドフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

塩化メタンスルホン (0.5 ml) を、実施例 7 (625 mg, 2 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) とトリエチルアミン (0.6 ml) とに溶解して得た溶液に添加し、室温で 1 時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残査をエタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶 (300 mg) として得た。m. p. : 235° - 237°C

分析: C, H, N, O, S として

計算値: C, 52.15; H, 5.41; N, 17.8

9

分析値: C, 51.51; H, 5.34; N, 17.7

9

以下の化合物を、同様の方法で得た。

【0071】実施例 12

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロボキシ-5-メタンスルホンアミドフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 8 を出発物質として用いて同様の方法を実施し、エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 244-6°C

分析: C, H, N, O, S として

計算値: C, 53.31; H, 5.72; N, 17.2

3

分析値: C, 53.12; H, 5.74; N, 17.2

1

【0072】実施例 13

1, 3-ジメチル-6-(2-エトキシ-5-メタンスルホンアミドフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 9 を出発物質として用いて同様の方法を実施し、エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 246-8°C

分析: C, H, N, O, S・0.5H₂O として

計算値: C, 49.72; H, 5.21; N, 18.1

2

分析値: C, 49.34; H, 5.10; N, 17.9

7

【0073】実施例 14

1-エチル-3-メチル-6-(2-エトキシ-5-メタンスルホンアミドフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 10 を出発物質として用いて同様の方法を実施し、エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 220°C

分析: C, H, N, O, S として

計算値: C, 52.16; H, 5.41; N, 17.8

9

分析値: C, 52.30; H, 5.34; N, 17.9

2

【0074】実施例 15

1, 3-ジメチル-6-(2-プロボキシ-5-アセトアミドフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

塩化アセチル (0.3 ml) を、実施例 7 (0.5 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) とトリエチルアミン (0.4 ml) とに溶解して得た溶液に添加し、室温で 30 分間撹拌した。沈殿物をろ別し、溶液を真空中で濃縮した。残査を水に取り入れ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶 (400 mg) として得た。m. p. : 254-6°C

分析: C, H, N, O, S として

計算値: C, 60.82; H, 5.98; N, 19.7

0

分析値: C, 60.87; H, 6.01; N, 19.9

6

以下の化合物を、同様の方法で得た。

【0075】実施例 16

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロボキシ-5-アセトアミドフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

塩化アセチルと実施例 8 を出発物質として用いて同様の方法を実施し、エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 239-41°C

分析: C, H, N, O, S・0.5H₂O として

計算値: C, 60.30; H, 6.38; N, 18.5

0

分析値: C, 60.29; H, 6.06; N, 18.7

5

【0076】実施例 17

1-エチル-3-メチル-6-(2-エトキシ-5-アセトアミドフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 10 と塩化アセチルを出発物質として用いて同様の方法を実施し、エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 250°C

分析: C, H, N, O, S として

計算値: C, 60.83; H, 5.96; N, 19.7

1

分析値: C, 60.56; H, 5.92; N, 19.7

4

【0077】実施例 18

1, 3-ジメチル-6-(2-プロボキシ-5-(4-フルオロベンズアミド)フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

50

実施例 7 と塩化 4-フルオロベンゾイルを出発物質として用いて同様の方法を実施し、エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 259℃

分析: C₁₁H₁₁N₃FO₂ として

計算値: C, 63.44; H, 5.09; N, 16.08

分析値: C, 63.68; H, 5.18; N, 15.96

【0078】実施例 19

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(2-チエニル)カルボキサミド)フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 7 と塩化チエノイルを出発物質として用いて同様の方法を実施し、エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 265℃

分析: C₁₁H₁₁N₃O₂S として

計算値: C, 59.56; H, 5.06; N, 16.54

分析値: C, 59.73; H, 5.01; N, 16.66

【0079】実施例 20

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(プロモアセトアミド)フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 7 と塩化プロモアセチルを出発物質として用いて同様の方法を実施し、エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 208-10℃

分析: C₁₁H₁₁BrN₃O₂ として

計算値: C, 49.78; H, 4.64; N, 16.13

分析値: C, 50.08; H, 4.67; N, 16.21

【0080】実施例 21

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-メトキシカルボニルアミノフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 7 とクロロギ酸メチルを出発物質として用いて同様の方法を実施し、テトラヒドロフランで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 252-4℃

分析: C₁₁H₁₁N₃O₄ として

計算値: C, 58.20; H, 5.70; N, 18.86

分析値: C, 58.17; H, 5.77; N, 19.28

【0081】実施例 22

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-エトキシカルボニルアミノフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピ

ラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 7 とクロロギ酸エチル (0.3ml) を出発物質として用いて同様の方法を実施し、エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 220℃

分析: C₁₁H₁₁N₃O₃ として

計算値: C, 59.21; H, 6.01; N, 18.17

分析値: C, 59.23; H, 6.12; N, 18.28

【0082】実施例 23

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-ウレイドフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

シアン酸カリウム (1g) を、実施例 7 (500mg) を水 (5ml) と酢酸 (5ml) とに溶解して得た溶液に添加した。室温で 1 時間攪拌した後、結晶をろ別し、水で洗浄し、乾燥させた。エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶 (300mg) として得た。

m. p. : 300℃

分析: C₁₁H₁₁N₃O₃ として

計算値: C, 57.29; H, 5.65; N, 23.58

分析値: C, 56.93; H, 5.46; N, 23.34

【0083】実施例 24

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-チオウレイドフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

チオシアン酸カリウム (2g)、実施例 7 (500mg) を水 (5ml) に入れたもの、および酢酸 (5ml) からなる混合物を、攪拌しながら還流温度で 3 時間加熱した。これを水で希釈し、結晶をろ別し、水とエタノールで洗浄し、乾燥させた。ジメチルホルムアミドで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶 (240mg) として得た。m. p. : 300℃

分析: C₁₁H₁₁N₃O₂S として

計算値: C, 54.82; H, 5.41; N, 23.06; S, 8.61

分析値: C, 54.99; H, 5.54; N, 23.06; S, 9.09

【0084】実施例 25

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(N-シアノ-S-メチルイソチオウレイド)フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 7 (1.9g) とシアノイミノジチオカルボネート (3g) とをエタノール (150ml) に溶解して得た溶液を、アルゴンをゆっくり吹き込みつつ還流させながら、3 日間加熱した。この溶液を真空中で濃縮し、残

査をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。カラムを、まずトルエン/イソプロピルアミン (90/10) で溶離し、その後ジクロロメタン/メタノール (90/10) で溶離して、所望の生成物を得た。アセトニトリルで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶 (0.98 g) として得た。m. p. : 260℃

分析: C₁₁H₁₁N₇O₂S として

計算値: C, 55.45; H, 5.14; N, 23.85

分析値: C, 55.39; H, 5.35; N, 23.41

【0085】実施例 26

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(N-メチル-N-シアノグアニジノ)フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 25 (300 mg) のエタノール (50 ml) 溶液を穏やかに還流させながら、メチルアミンガスを 2 時間ゆっくり吹き込んだ。得られた沈殿物をろ別し、エタノールで洗浄し、乾燥させた。ジメチルホルムアミドで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶 (250 mg) として得た。m. p. : >300℃

分析: C₁₁H₁₁N₇O₂ として

計算値: C, 57.86; H, 5.62; N, 28.41

分析値: C, 57.96; H, 5.69; N, 28.20

【0086】実施例 27

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(N-ブチル-N-シアノグアニジノ)フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

n-ブチルアミン (1 ml, 過剰) を、実施例 25 (300 mg) のエタノール (50 ml) 溶液に添加し、4 時間還流させた後、冷却した。得られた沈殿物をろ別し、クロロホルムで洗浄した。エタノールで再結晶させて、標題の化合物を光沢のある結晶 (115 mg) として得た。m. p. : 295℃

分析: C₁₅H₁₇N₇O₂・0.5H₂O として

計算値: C, 59.30; H, 6.56; N, 25.15

分析値: C, 59.15; H, 6.39; N, 24.97

【0087】実施例 28

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(4-フルオロフェニルウレイド)フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン
4-フルオロフェニルイソシアネート (0.2 g, 1.5 mmol) を、実施例 7 (0.31 g, 1 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に添加した。

二、三分後に結晶化が起きた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。結晶をろ別し、エーテルで洗浄し、乾燥させた。テトラヒドロフランで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶 (200 mg) として得た。m. p. : 280℃

分析: C₁₁H₁₁N₇O₂ として

計算値: C, 61.32; H, 5.14; N, 18.65; F, 4.21

分析値: C, 62.19; H, 5.15; N, 18.61; F, 3.80

以下の化合物を、同様の方法で得た。

【0088】実施例 29

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-エトキシカルボニルチオウレイドフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 7 とエトキシカルボニルイソチオシアネートを出発物質として用いて同様の方法を実施し、テトラヒドロフランで再結晶させて、標題の化合物を得た。m. p. : 240-2℃

分析: C₁₃H₁₇N₇O₂S として

計算値: C, 54.03; H, 5.44; N, 18.90; S, 7.21

分析値: C, 53.96; H, 5.34; N, 19.28; S, 7.15

【0089】実施例 30

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-エチルウレイドフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 7 とエチルイソシアネートを出発物質として用いて同様の方法を実施し、エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : >300℃

分析: C₁₃H₁₇N₇O₂ として

計算値: C, 59.36; H, 6.29; N, 21.86

分析値: C, 59.24; H, 6.33; N, 22.03

【0090】実施例 31

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-エチルチオウレイドフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例 7 とエチルイソチオシアネートを出発物質として用いて同様の方法を実施し、テトラヒドロフランで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 261℃

【0091】実施例 32

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-ジメチルアミノフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

30%ホルムアルデヒド溶液 (3 ml) を、実施例 7

(0.5 g) のギ酸 (3 ml) 溶液に添加し、80℃で一晩加熱した。この溶液を水に注ぎ入れ、水酸化ナトリウムで中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮したところ、黄色のオイルが得られた。これをシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール (95/5) の混合液で溶離して精製した。エタノールで再結晶させて、標題の化合物を黄色の結晶 (125 mg) として得た。m. p. : 180℃

分析: C₁₁H₁₁N₃O₂ として

計算値: C, 63.32; H, 6.76; N, 20.52

分析値: C, 62.75; H, 6.77; N, 20.42

以下の化合物を、同様の方法で得た。

[0092] 実施例33

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-ジメチルアミノフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例8を出発物質として用いて同様の方法を実施し、アセトニトリルで再結晶させて、標題の化合物を黄色の結晶として得た。m. p. : 153℃

分析: C₁₁H₁₁N₃O₂ として

計算値: C, 64.20; H, 7.09; N, 19.70

分析値: C, 64.11; H, 7.14; N, 19.77

[0093] 実施例34

1,3-ジメチル-6-(5-シアノ-2-プロポキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

1,3-ジメチル-6-(5-プロモ-2-プロポキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (WO93/07149に記載の方法に従って調製したもの、0.34 g、0.9 mmol)、シアニ化ナトリウム (0.045 g、0.9 mmol)、18-クラウン-6 (0.24 g、0.9 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.52 g、0.45 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) とエタノール

(20 ml) とに加えた混合物を、還流させながら4時間加熱した後、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮して固体を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール (98/2) の混合液で溶離した。イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶 (0.14 g) として得た。m. p. : 208℃

以下の化合物を、同様の方法で得た。

[0094] 実施例35

1-エチル-3-メチル-6-(5-シアノ-2-プロポキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

1-エチル-3-メチル-6-(5-プロモ-2-プロポキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (WO93/07149に記載の方法に従って調製したもの) を出発物質として用いて同様の方法を実施し、イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶として得た。m.

10 p. : 190℃

分析: C₁₁H₁₁N₃O₂ として

計算値: C, 64.08; H, 5.68; N, 20.76

分析値: C, 64.22; H, 5.79; N, 20.64

[0095] 実施例36

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-チオカルバモイルフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

20 実施例35 (0.85 g、2.52 mmol)、ジエチルジチオホスフェート (0.5 ml、3 mmol)、および水1滴からなる混合物を室温で24時間攪拌した後、水に注ぎ入れた。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥させた。メタノールで結晶化して、標題の化合物を黄色の結晶 (0.58 g) として得た。m. p. : 256℃

分析: C₁₁H₁₁N₃O₂S として

計算値: C, 58.20; H, 5.70; N, 18.85

30 分析値: C, 58.37; H, 5.78; N, 18.73

[0096] 実施例37

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-(4-メチル-2-チアゾリル)フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例36 (0.45 g、1.2 mmol) とクロロアセトン (0.195 ml、2.4 mmol) を無水エタノール (60 ml) に入れた混合物を、還流させながら16時間加熱した。減圧下で濃縮した後、残渣を水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール (95/5) で溶離して精製した。イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物を灰白色の結晶 (0.06 g) として得た。m. p. : 215℃

分析: C₁₁H₁₁N₃O₂S₂ として

計算値: C, 61.59; H, 5.66; N, 17.10

50 分析値: C, 61.20; H, 5.67; N, 16.8

【0097】実施例38

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-ヒドロキシアミジノフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

実施例35(1g、3mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン(0.82g、12mmol)、および炭酸カリウム(1.025g、7.5mmol)をメタノール(50ml)と水(50ml)とに入れた混合物を還流させながら4時間加熱した後、水に注ぎ入れた。沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥させた。メタノール/ジメチルホルムアミドで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶(0.47g)として得た。m. p. : >260℃

分析: C₁₁H₁₂N₄O₃として

計算値: C, 58.37; H, 5.99; N, 22.6

分析値: C, 58.29; H, 5.95; N, 22.62

【0098】実施例39

1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(1-N-メチル-3-ヒダントインルメチル)フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

60%の水酸化ナトリウムをミネラルオイルに入れたもの(54mg、1.365mmol)をジメチルホルムアミド(5ml)に入れて得た懸濁液に、1-N-メチルヒダントイン(146mg、1.3mmol)溶液を滴下し、室温で15分間攪拌した。中間体16(0.5g、1.3mmol)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液を滴下し、50℃で1.5時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残査を水とともに加熱し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して固体を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール(95/5)で溶離して精製した。メタノールで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶(0.09g)として得た。

m. p. : 236℃

分析: C₁₁H₁₄N₄O₃として

計算値: C, 59.42; H, 5.70; N, 19.80

分析値: C, 59.38; H, 5.74; N, 19.81

【0099】実施例40

1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(2-フェニル-4-チアゾリル)フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-プロモアセチルフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン(WO93/07

149に記載の方法に従って調製したもの、0.4g、

0.95mmol)とチオベンズアミド(0.13g、0.95mmol)とを無水エタノール(50ml)に入れた混合物を、還流させながら1時間加熱した後、減圧下で濃縮した。残査を水とともに加熱し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して固体を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール(95/5)で溶離して精製した。メタノールで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶(0.12g)として得た。

10 m. p. : 200℃

分析: C₁₇H₁₃N₅O₃として

計算値: C, 65.63; H, 5.07; N, 15.31

分析値: C, 65.89; H, 5.09; N, 15.45

【0100】実施例41

1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-トリフルオロアセトアミドフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

20 無水トリフルオロ酢酸(0.5ml、4mmol)を、実施例7(310mg、1mmol)とトリエチルアミン(0.5ml)とをテトラヒドロフラン(30ml)に溶解して得た溶液に添加し、室温で1時間攪拌した。この溶液を真空中で濃縮し、残査を水中に取り、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶(310mg)として得た。m. p. : 215℃

分析: C₁₁H₁₁F₃N₅O₃として

30 計算値: C, 52.81; H, 4.43; N, 17.11

分析値: C, 52.72; H, 4.32; N, 16.99

【0101】実施例42

1,3-ジメチル-6-(2-イソプロポキシ-5-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

中間体6(0.4mg、1.3mmol)を、0℃に保った硝酸(15ml、d=1.42)と濃硫酸(15ml)との混合溶液に何回かに分けて添加した。この混合物を0℃で15分間攪拌した後、氷に注ぎ入れた。沈殿物をろ別し、水で洗浄した。メタノール/ジメチルホルムアミドで結晶化して、標題の化合物を黄色の結晶(0.18g)として得た。m. p. : 240℃

分析: C₁₁H₁₁N₅O₆として

計算値: C, 55.97; H, 4.99; N, 20.40

分析値: C, 55.60; H, 5.04; N, 20.12

50 以下の化合物を、同様の方法で得た。

【0102】実施例43

1, 3-ジメチル-6-(4-メチル-5-ニトロ-2-プロポキシフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

中間体7を出発物質として用いて同様の方法を実施し、メタノール/ジメチルホルムアミドで結晶化して、標題の化合物を黄色の結晶として得た。m. p. : 212℃
分析: C, H, N, O, として

計算値: C, 57.14; H, 5.36; N, 19.60

分析値: C, 55.85; H, 5.36; N, 19.29

【0103】実施例44

1, 3-ジメチル-6-(5-アミノ-4-メチル-2-プロポキシフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例43を出発物質として用いて、実施例7の調製に用いたのと同じ方法を実施し、水/ジメチルホルムアミドで結晶化して、標題の化合物を淡褐色の結晶として得た。m. p. : 218℃

【0104】実施例45

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチルアミノ)フェニル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例20(300mg, 0.69mmol)とN-メチルピペラジン(1g)とからなる混合物を、溶剤を用いずに、90℃で5分間加熱した。溶解した混合物を水(20ml)で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。水で洗浄した後乾燥させ(Na, SO₄)、濃縮し、酢酸エチルで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶(150mg)として得た。m. p. : 163℃

分析: C, H, N, O, 1H, Oとして

計算値: C, 58.58; H, 7.05; N, 20.79

分析値: C, 58.16; H, 6.91; N, 20.22

【0105】実施例46

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(2-イミダゾリジンチオン-1-イルメチル)フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

2-イミダゾリジンチオンを出発物質として用いて、実施例39の調製に用いたのと同じ方法を実施し、イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 186-188℃

【0106】実施例47

1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(N-スクシンイミジルメチル)フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

スクシンイミドを出発物質として用いて、実施例39の調製に用いたのと同じ方法を実施し、メタノールで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶として得た。m.

p. : 250℃

【0107】実施例48

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-ヒドラジドフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-メチルカルボキシフェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン(WO93/07149に記載の方法に従って調製したもの、0.9g, 2.43mmol)とヒドラジン水和物(1.4ml)とをエタノールに入れた混合物を、還流させながら16時間加熱した後、減圧下で濃縮した。残渣を水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥させ(Na, SO₄)、濃縮した。残渣をメタノールで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶(0.76g)として得た。m. p. : 264℃

分析: C, H, N, O, として

計算値: C, 58.37; H, 5.99; N, 22.69

分析値: C, 58.47; H, 5.90; N, 22.65

【0108】実施例49

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-(3-フェニル-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例48(0.5g, 1.35mmol)とチオベンズアミド(0.185g, 1.35mmol)とをキシレン(15ml)に入れた混合物を、還流させながら24時間加熱した後、減圧下で濃縮した。残渣を水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥させ(Na, SO₄)、減圧下で濃縮したところ、オイルが得られた。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール(98/2)で溶離して精製した。イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶(0.04g)として得た。

【0109】実施例50

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-(アセチルアミノアセチルアミノ)フェニル)-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例8(0.8g, 2.44mmol)、N-アセチルグリシン(0.62g, 5.3mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(2.4ml, 11mmol)をジクロロメタン(100ml)に入れた混合物を、室温で48時間攪拌した後、水に注ぎ入れた。ジクロロメタンで抽出した後、有機層を乾燥させ(Na, S

O₂)、減圧下で濃縮したところ、オイルが得られた。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール (95/5) で溶離して精製した。イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物を淡いピンク色の結晶 (0.23 g) として得た。m. p. : > 260℃

分析: C₁₁H₁₁N₂O₂ として

計算値: C, 59.14; H, 6.15; N, 19.7

1

分析値: C, 58.70; H, 6.14; N, 19.6

3

【0110】実施例 5.1

1-(3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(2-メチル-4-チアゾリル)フェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

チオアセトアミドを出発物質として用いて、実施例 4.0 の調製に用いたのと同じ方法を実施し、イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 204℃

分析: C₁₇H₁₇N₅O₂S として

計算値: C, 60.74; H, 5.35; N, 17.7

1

分析値: C, 59.79; H, 5.31; N, 17.5

8

【0111】実施例 5.2

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-メチル-6-(2-プロポキシフェニル)-1,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

塩化 2-プロポキシベンゾイル (2.10 g) を、中間体 8 (2.04 g) のピリジン (50 ml) 溶液に添加した。この混合物を 70℃ で 2 時間加熱し、濃縮した後、水とともに加熱し、ジクロロメタンで抽出したところ、ゴム状の固体が得られた。これをジイソプロピルエーテルで処理して結晶化した。この生成物を、1N の水酸化ナトリウム (20 ml)、水 (20 ml) および 30% 過酸化水素 (2.5 ml) とともに攪拌しながら 7 時間加熱した。この溶液を水で希釈し、ろ過し、希塩酸で酸性にした。得られた沈殿物をろ別し、水で洗浄し、乾燥させ、エタノールで再結晶させて、標題の化合物を白色の結晶 (0.34 g) として得た。m. p. : 182℃

分析: C₁₇H₁₁F₃N₅O₂ として

計算値: C, 55.73; H, 4.68; N, 15.29; F, 15.55

分析値: C, 55.83; H, 4.61; N, 15.44; F, 13.73

【0112】実施例 5.3

1-ベンジル-3-メチル-6-(2-プロポキシフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

塩化 2-プロポキシベンゾイルと中間体 10 を出発物質として用いて、実施例 2 の調製に用いたのと同じ方法を実施し、メタノールで結晶化して、標題の化合物を黄色の結晶として得た。m. p. : 147℃

分析: C₂₁H₁₇N₅O₂ として

計算値: C, 70.57; H, 5.92; N, 14.96

分析値: C, 69.07; H, 5.93; N, 14.86

【0113】実施例 5.4

1-ベンジル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-ニトロフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

塩化 2-プロポキシ-5-ニトロベンゾイルと中間体 10 を出発物質として用いて、実施例 2 の調製に用いたのと同じ方法を実施し、ジイソプロピルエーテルで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 136℃

分析: C₂₁H₁₇N₅O₄ として

計算値: C, 63.00; H, 5.05; N, 16.70

分析値: C, 63.26; H, 5.26; N, 16.04

【0114】実施例 5.5

1-(3-ピリジルメチル)-3-メチル-6-(2-プロポキシフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

塩化 2-プロポキシベンゾイルと中間体 11 を出発物質として用いて、実施例 2 の調製に用いたのと同じ方法を実施し、イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 160-162℃

分析: C₂₁H₁₇N₅O₂ として

計算値: C, 67.18; H, 5.64; N, 18.65

分析値: C, 67.21; H, 5.66; N, 18.56

【0115】実施例 5.6

1-(4-ピリジルメチル)-3-メチル-6-(2-プロポキシフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

塩化 2-プロポキシベンゾイルと中間体 12 を出発物質として用いて、実施例 2 の調製に用いたのと同じ方法を実施し、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで結晶化して、標題の化合物を結晶として得た。m. p. : 約 120℃

NMR (DMSO, 250 MHz, ppm) : 1.0

(t, 3H, CH₃, (OPr)) ; 1.8 (m, 2H,

CH₂, (OPr)) ; 2.5 (s, 3H, CH₃,) ;

4.2 (t, 2H, OCH₂,) ; 5.8 (s, 2H, C

H, py) ; 7.1~8.9 (8HAr) ; 12.0

(s, 1H, NH)

【0116】実施例57

1-(2-ピリジリメチル)-3-メチル-6-(2-
プロボキシフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ
〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン

塩化2-プロボキシベンゾイルと中間体13を出発物質
として用いて、実施例2の調製に用いたのと同じ方法を
実施し、イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物
を白色の結晶として得た。m. p. : 158℃

分析: C, H, N, O, S, として

計算値: C, 67.18; H, 5.64; N, 18.65

分析値: C, 67.16; H, 5.60; N, 18.84

【0117】実施例58

1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-3-メチル-6-(2-
プロボキシフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕
ピリミジン-4-オン

塩化2-プロボキシベンゾイルと中間体14を出発物質
として用いて、実施例2の調製に用いたのと同じ方法を
実施し、イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物
を白色の結晶として得た。m. p. : 146℃

分析: C, H, N, O, として

計算値: C, 66.02; H, 5.30; N, 13.39

分析値: C, 65.42; H, 5.28; N, 13.25

【0118】実施例59

1,3-ジメチル-6-(2-プロボキシ-5-チオカ
ルバモイルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ
〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例34を出発物質として用いて、実施例36の調製
に用いたのと同じ方法を実施し、メタノールで結晶化し
て、標題の化合物を黄色の結晶として得た。m. p. :
>260℃

【0119】実施例60

1,3-ジメチル-6-(2-プロボキシ-5-(4-
メチル-2-チアゾリル)フェニル)-1,5-ジヒドロ
ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例59を出発物質として用いて、実施例37の調製
に用いたのと同じ方法を実施し、エタノールで結晶化し
て、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. :
230℃

分析: C, H, N, O, S, として

計算値: C, 60.74; H, 5.35; N, 17.71

分析値: C, 60.69; H, 5.35; N, 17.67

【0120】実施例61

1,3-ジメチル-6-(2-プロボキシ-5-(4-

フェニル-2-チアゾリル)フェニル)-1,5-ジヒ
ドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例59とクロロアセトフェノンを出発物質として用
いて、実施例37の調製に用いたのと同じ方法を実施
し、エタノールで結晶化して、標題の化合物を結晶とし
て得た。m. p. : 166℃

分析: C, H, N, O, S, として

計算値: C, 65.63; H, 5.07; N, 15.31

10 分析値: C, 64.53; H, 5.07; N, 14.97

【0121】実施例62

1,3-ジメチル-6-(2-プロボキシ-5-(2-
チアゾリル)フェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ
〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例59(0.35g)、プロモアセトアルデヒド
(0.24g)および炭酸カリウム(0.4g)をDM
F(20ml)に入れた混合物を、室温で一晩攪拌し
た。減圧下で濃縮した後、残査を水で処理し、ジクロロ
メタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ(N
a, SO₄)、濃縮した。残査を、ジクロロメタンに入
れた無水トリフルオロ酢酸(0.5ml)で、攪拌しな
がら室温で1時間処理した。この後、水を添加した。ジ
クロロメタンで抽出した後、有機層を乾燥させ(Na,
SO₄)、濃縮した。残査を、シリカゲルカラムクロマ
トグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール(9
7/3)で溶離して精製した。水/DMFで結晶化し
て、標題の化合物を結晶(0.018g)として得た。
m. p. : 209℃

30 分析: C, H, N, O, S, として

計算値: C, 58.46; H, 5.13; N, 17.95

分析値: C, 58.42; H, 5.10; N, 17.78

【0122】実施例63

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロボキシ-5-
(2-メチル-4-チアゾリル)フェニル)-1,5-
ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロボキシ-5-
プロモアセチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ
〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン(WO93/07
149に記載の方法に従って調製したもの)とチオアセ
トアミドを出発物質として用い、実施例40の調製に用
いたのと同じ方法を実施し、イソプロパノールで結晶化
して、標題の化合物を白色の結晶として得た。m.

p. : 183℃

分析: C, H, N, O, S, として

計算値: C, 61.59; H, 5.66; N, 17.10

50 分析値: C, 61.44; H, 5.60; N, 17.3

【0123】実施例64

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-(2-フェニル-4-チアゾリル)フェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-プロモアセチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン (WO93/07149に記載の方法に従って調製したもの)を出発物質として用い、実施例40の調製に用いたのと同じ方法を実施し、イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 217℃

分析: C, H, N, O, S として

計算値: C, 66.22; H, 5.34; N, 14.85

分析値: C, 66.00; H, 5.32; N, 15.09

【0124】実施例65

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-(2-(3-ピリジル)-4-チアゾリル)フェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン

1-エチル-3-メチル-6-(2-プロポキシ-5-プロモアセチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン (WO93/07149に記載の方法に従って調製したもの)とチオニコチンアミドを出発物質として用い、実施例40の調製に用いたのと同じ方法を実施し、イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物を結晶として得た。m. p. : 219℃

分析: C, H, N, O, S として

計算値: C, 63.54; H, 5.12; N, 17.78

分析値: C, 62.94; H, 5.13; N, 17.57

【0125】実施例66

1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-ヒドロジドフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン

1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-メチルカルボキシフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン (WO93/07149に記載の方法に従って調製したもの)を出発物質として用い、実施例48の調製に用いたのと同じ方法を実施して、標題の化合物を白色の結晶として得た。

NMR (DMSO, 250MHz, ppm): 0.95 (t, 3H, CH₃, (OPr)); 1.75 (m, 2H, CH₂, (OPr)); 2.4 (s, 3H, CH₃); 3.85 (s, 3H, N-CH₃); 4.1

(t, 2H, O-CH₂); 7.2 (d, 1H, H, Ar); 7.95 (dd, 1H, H, Ar); 8.2 (s, 1H, H, Ar); 9.8 (s, 1H, NH)

【0126】実施例67

1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(3-フェニル-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン

実施例66を出発物質として用い、実施例49の調製に用いたのと同じ方法を実施し、イソプロパノール/ジイソプロピルエーテルで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 250℃

分析: C, H, N, O として

計算値: C, 65.29; H, 5.25; N, 22.21

分析値: C, 65.45; H, 5.24; N, 19.04

【0127】実施例68

1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(2-チエニル)フェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン

5,2-(トリメチルスズ)チオフェン (2.5g)と塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1I) (360mg)とをテトラヒドロフラン (50ml)に入れた混合物を、還流させながら20時間加熱した後、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/メタノール (99/1)で溶離して精製した。ジイソプロピルエーテル/イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物を結晶 (0.17g)として得た。m. p. : 184℃

分析: C, H, N, O, S として

計算値: C, 63.14; H, 5.30; N, 14.73

分析値: C, 63.33; H, 5.19; N, 14.57

【0128】実施例69

1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-(5-メチル-2-チエニル)フェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン

5-メチル-2-(トリメチルスズ)チオフェンを出発物質として用いて、実施例68の調製に用いたのと同じ方法を実施し、ジイソプロピルエーテル/イソプロパノールで結晶化して、標題の化合物を白色の結晶として得た。m. p. : 178℃

分析: C, H, N, O, S として

計算値: C, 63.94; H, 5.62; N, 14.20

分析値: C, 63.02; H, 5.56; N, 14.1

1

【 0 1 2 9 】 生物学的作用

本発明の化合物を、既述の方法に従って評価分析した。その結果から、本発明の化合物が、本発明の化合物のうちの代表的なものの IC_{50} 値により示されるように、c G M P 特異性 P D E の強力な抑制剤であることが分かる。上記の実施例 7、11、15、18、19、22、

30、31、37、41、51、63、65、67および69の化合物の IC_{50} 値は、1~10 nM の範囲にある。同様の分析によれば、ザプリナスト (Zaprinast)¹ の IC_{50} 値は200 nM である。1. ザプリナストは、c G M P 特異性 P D E の公知の選択的な抑制剤である (TSaeki & I Saito, Biochemical Pharmacology, 46 (5), p. 833-839, 1993を参照)。

フロントページの続き(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

AED

(72) 発明者 スリナ、ドディ

フランス国レ、ジュリ、アブニュ、デュ、
ケベック、25、ゼードアー、ド、クルタ
ブフ、ラボラトワール、グラクソ、ソシエ
テ、アノニム、サントル、ド、ルシエルシ
ュ内